

UE 1 : Chimie Organique

PACES - UFR Médecine – Université Nice-Sophia Antipolis - Année universitaire 2015-2016

S. AZOULAY

La réactivité en chimie organique

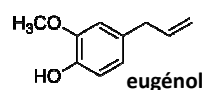
2

Benzène et dérivés aromatiques

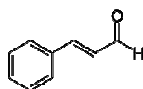
A l'origine, le terme **aromatique** désignait une famille de substances possédant une odeur caractéristique, souvent agréable.

A l'heure actuelle, le **caractère aromatique** définit un ensemble de propriétés thermodynamiques et chimiques particulières que l'on rencontre dans les systèmes **cycliques insaturés à structure électronique conjuguée**.

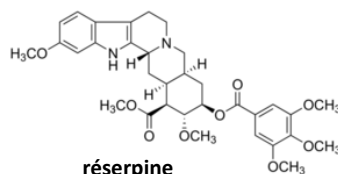
Dérivés aromatiques très nombreux à l'état naturel



eugénol

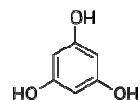


cinnamaldéhyde

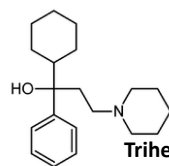


réserpine

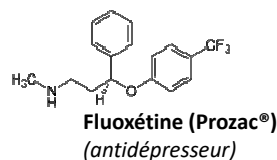
mais aussi dans les médicaments



Phloroglucinol (Spasfon-Lyoc®)
(antispasmodique)



Trihexyphénydyle
(Artane®, Parkinane®)
(antiparkinsonien)



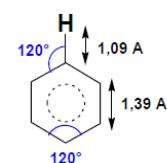
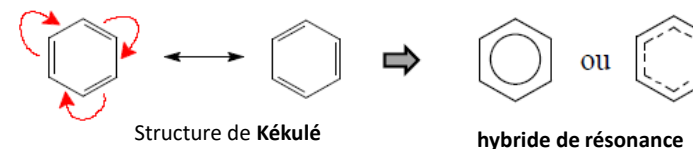
Fluoxétine (Prozac®)
(antidépresseur)

3

Benzène et dérivés aromatiques

Le benzène, hydrocarbure de formule brute C_6H_6 , est le composé le plus connu de la famille des composés aromatiques.

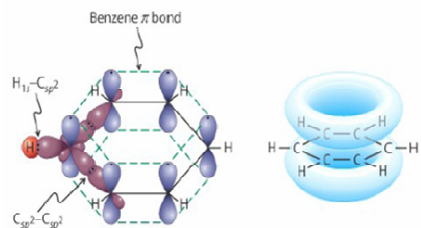
1865 : Kekulé, benzène = formule cyclique formée par l'alternance de liaisons simples et doubles **système conjugué π - σ - π**



- Plan
- Symétrie parfaite
- Extrêmement stable

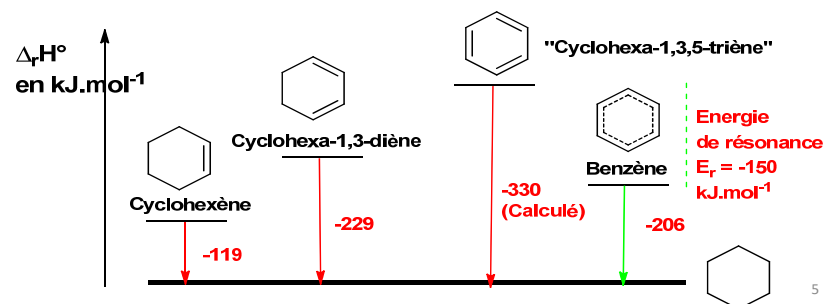
4

Benzène et dérivés aromatiques



Chaque atome de C hybridé sp^2 et chaque orbitale p se recouvre avec ses voisins ce qui constitue un nuage d'électrons π dans un même plan.

Ces propriétés lui confèrent une stabilité supérieure à des systèmes conjugués classiques.



5

Benzène et dérivés aromatiques

Les composés aromatiques :

Cette énergie de résonance est commune à tous les **dérivés qualifiés d'aromatiques** qui respectent les conditions suivantes définies par Hückel :

- être cyclique ou polycyclique,
- avoir un système conjugué sur l'ensemble du cycle,
- être planaire,
- posséder $4n + 2$ électrons ($n = 1, 2, 3, \dots$) délocalisés dans le cycle

benzène

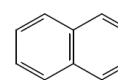


6 électrons π
 $4n + 2 = 6$
 $n = 1$
 Aromatique

naphtalène



8 électrons π
 $4n + 2 = 8$
 $n = 3/2$
 Non aromatique



10 électrons π
 $4n + 2 = 10$
 $n = 2$
 Aromatique

pyrrole



4 électrons π
 + 2 e⁻ libres

Aromatique
 ($n = 1$)

pyridine



6 électrons π

Aromatique
 ($n = 1$)

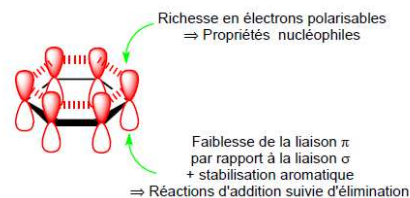
6

Benzène et dérivés aromatiques : réactivité

Même si le centre du cycle est riche en e⁻, les composés aromatiques s'avèrent être très peu réactifs.

Les réactions et mécanismes réactionnels seront donc différents de ceux observés pour les insaturations $C=C$.

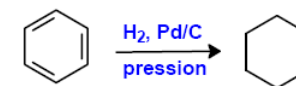
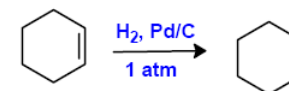
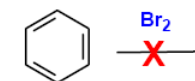
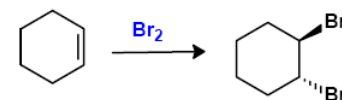
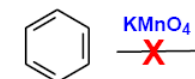
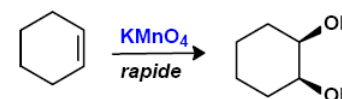
La présence des e⁻ π délocalisés, fortement polarisables, confère au cycle une réactivité nucléophile.



7

Benzène et dérivés aromatiques : réactivité

Différences de réactivité entre doubles liaisons et systèmes aromatiques



8

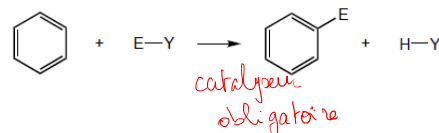
Benzène et dérivés aromatiques : réactivité

Manifestations de la nucléophilie du benzène : Réactions de **Substitution Electrophile Aromatique (S_EAr)**

Très utilisées dans le domaine de la chimie médicinale

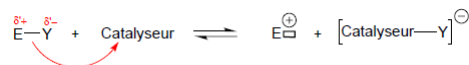
Il s'agit de séquences addition-élimination dans lesquelles un aromatique réagit comme nucléophile avec une espèce chimique électrophile

Bilan :

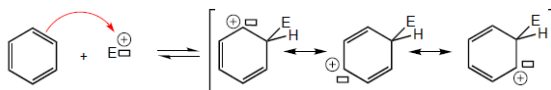


Mécanisme :

La première étape fait intervenir un catalyseur qui assure l'activation de l'agent électrophile E^+ .



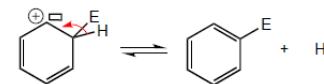
Au cours de la deuxième étape, le noyau aromatique nucléophile attaque E^+ \Rightarrow formation d'un carbocation intermédiaire (intermédiaire de Wheland).
étape est le plus souvent cinétiquement déterminante.



9

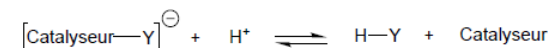
Benzène et dérivés aromatiques : réactivité

Au cours de la troisième étape, un proton porté par le noyau aromatique est éliminé. C'est la stabilisation aromatique qui gouverne cette étape.



Contrairement aux dérivés éthyléniques, on n'assiste pas ici à l'attaque du carbocation intermédiaire par le nucléophile Y^- formé lors de la première étape.

Dans la quatrième et dernière étape, le proton libéré au cours de la troisième étape permet de régénérer le catalyseur.

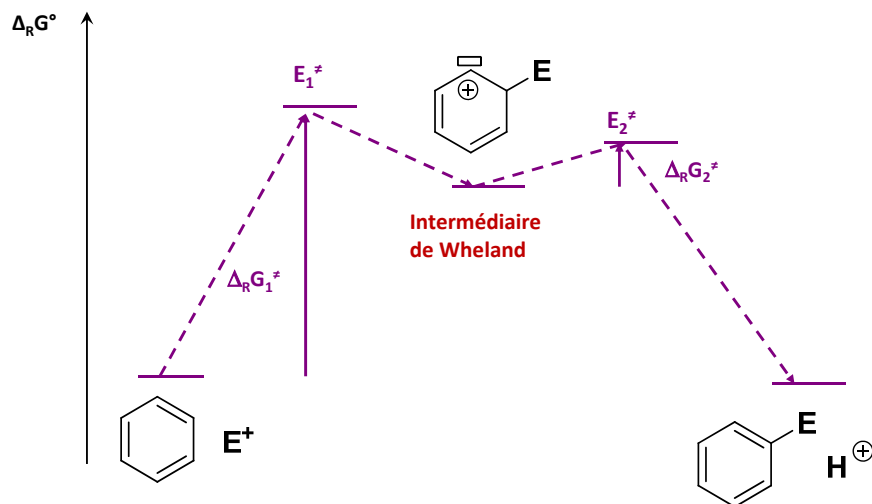


catalyseur = **acide de Lewis** (accepteur d'électrons)

10

Benzène et dérivés aromatiques : réactivité

Aspect énergétique :



11

Benzène et dérivés aromatiques : réactivité

Halogénéation du benzène :

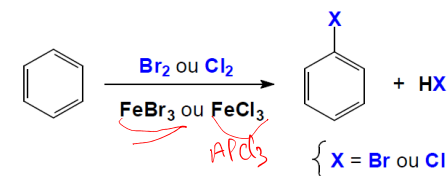
= réaction de S_EAr qui utilise les dihalogènes comme espèces réactives.

Il faut activer, à l'aide d'un acide de Lewis, l'espèce électrophile pour la rendre plus réactive :

Br_2 avec FeBr_3 , Cl_2 avec FeCl_3 ou AlCl_3 .

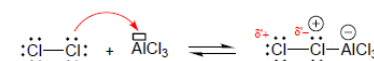
La réactivité des dihalogènes décroît selon : $\text{Cl}_2 > \text{Br}_2 > \text{I}_2$.

Bilan :



Mécanisme :

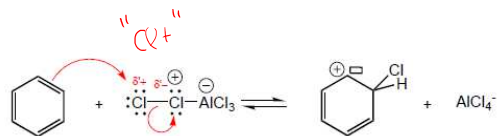
Première étape :



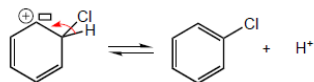
12

Benzène et dérivés aromatiques : réactivité

Deuxième étape :



Troisième étape :



Quatrième étape :



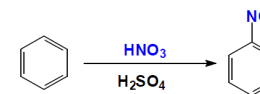
13

Benzène et dérivés aromatiques : réactivité

Nitrations :

permet de synthétiser des dérivés nitro qui constituent des intermédiaires de synthèse importants

Bilan :

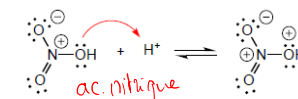


Réaction très exothermique. En absence de contrôle de la température, on peut observer la formation de dérivés polynitrés, potentiellement explosifs.

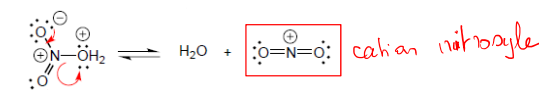
Mécanisme:

L'électrophile NO_2^+ utilisé pour la Substitution est produit in situ par la protonation de l'acide nitrique par l'acide sulfurique (catalyseur).

Première étape :



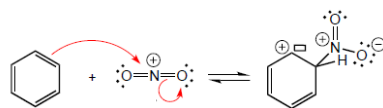
Seconde étape :



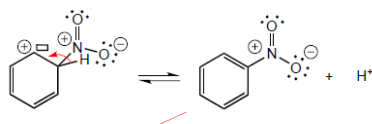
14

Benzène et dérivés aromatiques : réactivité

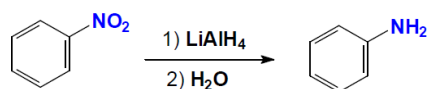
Troisième étape:



Quatrième étape :



Réduction de la fonction nitro par les hydrures



Formation de l'**aniline** = synthon clé en Chimie des médicaments (paracétamol) et Chimie des colorants.

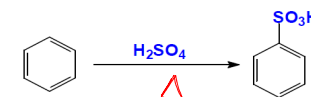
15

Benzène et dérivés aromatiques : réactivité

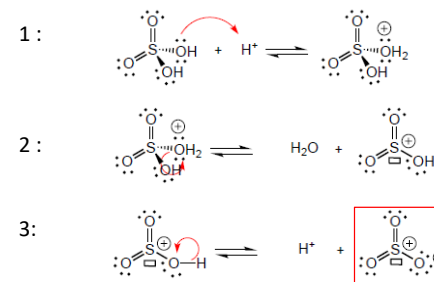
Sulfonations

permet l'introduction d'un groupement sulfonique acide sur les cycles aromatiques. Les acides sulfoniques formés sont très employés comme détergents.

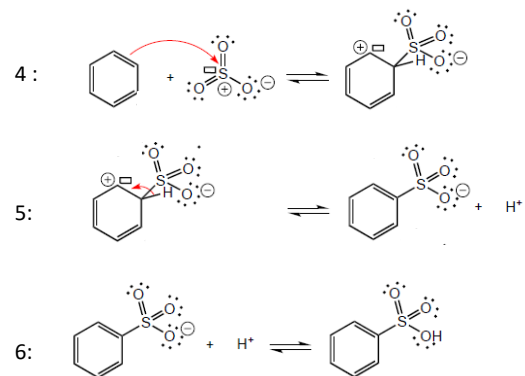
Bilan :



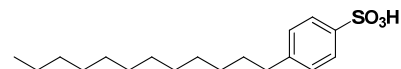
L'électrophile SO_3 utilisé pour la substitution est produit *in situ* par chauffage d' H_2SO_4 .



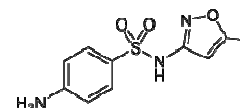
16



17



Acide dodécylbenzènesulfonique
LABSA (LinearAlkyl Benzene Sulfonic Acid)
(détergent)



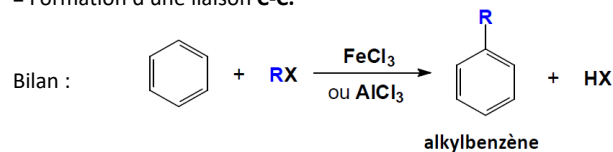
Sulfaméthoxazole (Bactrim®)
(anti-infectieux)

18

Alkylations de Friedel-Crafts

Les réactions d'alkylation de Friedel-Crafts sont utilisées pour introduire des radicaux hydrogénocarbonés sur les cycles aromatiques.

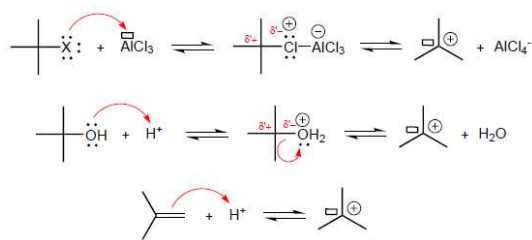
= Formation d'une liaison C-C.



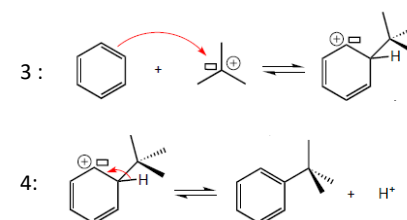
Mécanisme :

Formation du carbocation électrophile R⁺

Un dérivé halogéné, un alcool ou une double liaison peuvent être les substrats pour former par catalyse un carbocation R⁺ qui sera l'espèce électrophile de la **S_EAr**.

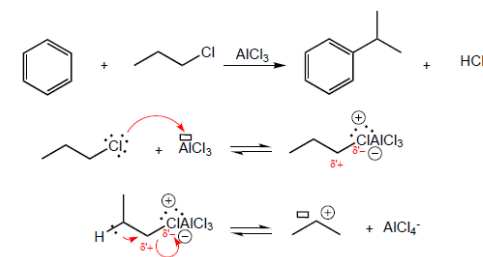


19



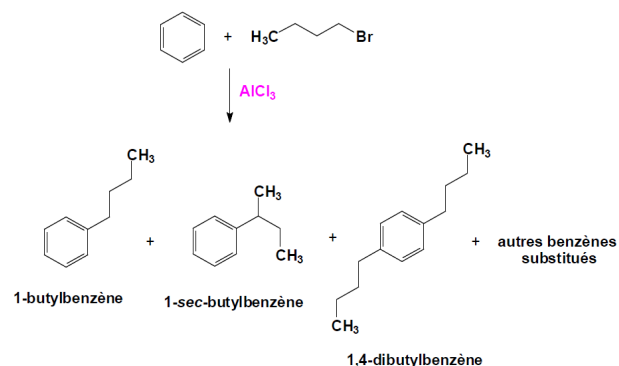
Réactivité : **carbocation III > carbocation II > carbocation I**

Inconvénients : possibilité de réarrangement du C⁺. L'halogénoalcane primaire de départ se réarrange, en présence de l'acide de Lewis, en cation secondaire ou tertiaire.



20

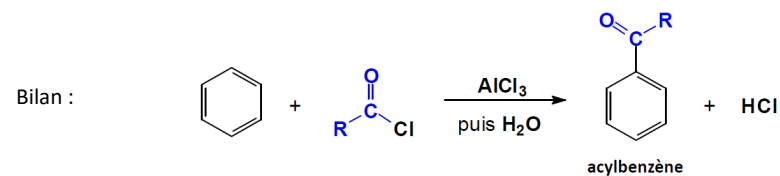
Inconvénients : possibilité de polyalkylation.



21

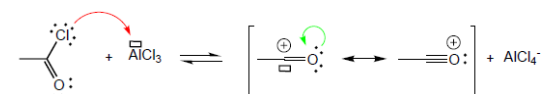
Acylation de Friedel-Crafts

employées pour synthétiser des dérivés carbonyles.



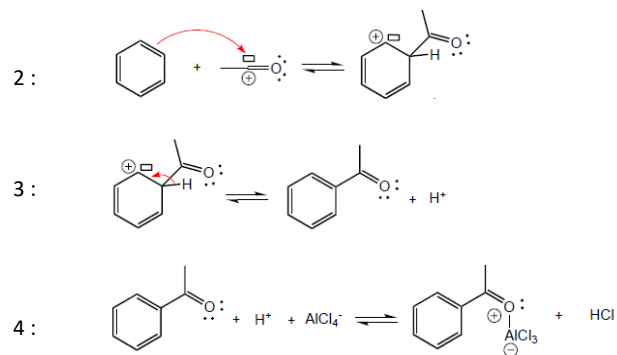
Mécanisme :

Formation de l'ion acylium électrophile $R-\overset{+}{C}=O$



à la différence des carbocations mis en œuvre lors des alkylations de Friedel-Craft, le carbocation acylium ne subit jamais de réarrangement.

22



L'acide de Lewis tel que $AlCl_3$ utilisé pour la formation du carbocation doit être utilisé en quantité stœchiométrique : formation d'un complexe entre $AlCl_3$ et le dérivé carbonyle qui est produit au cours de la réaction.

Avantage : pas de polyacylation

23